

PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NOVAS ACILGUANIDINAS INDÓLICAS CANDIDATAS A INIBIDORES DE COLINESTERASES

IX Reunião Anual de Iniciação Científica da UFRRJ (RAIC 2021/2022) e III Reunião Anual de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (RAIDTec 2021/2022) - UFRRJ, 0ª edição, de 15/05/2023 a 19/05/2023
ISBN dos Anais: 978-65-5465-041-0

SANTOS; Mayara Carla dos¹, OLIVEIRA; Leticia Bersot de², NADUR; Nathalia Fonseca³, FERREIRA; Larissa de Almeida Peixoto⁴, CARUSO; Lucas⁵, KUMMERLE; Arthur Eugen⁶, LACERDA; Renata Barbosa⁷

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva na qual foi observada uma deficiência de neurônios colinérgicos intactos. A butirilcolinesterase (BuChE) juntamente com a acetilcolinesterase (AChE) são as enzimas colinesterásicas encontradas no sistema nervoso e juntas catalisam a hidrólise da acetilcolina (ACh), diminuindo os níveis do neurotransmissor e finalizando a comunicação entre as células nervosas, o que resulta na diminuição da função cerebral e, conseqüentemente, na perda progressiva de habilidades intelectuais. A butirilcolinesterase (BuChE) tem menor afinidade pela acetilcolina, se comparada a AChE, porém é crucial para o processo quando há presença de altos níveis de ACh. Desta forma, a BuChE parece ter papel importante na hidrólise da acetilcolina em estágios mais avançados da doença de Alzheimer (DA), sendo os inibidores seletivos desta enzima vislumbrados como potenciais candidatos para o tratamento desta doença. **Objetivos:** Este trabalho teve como objetivos o planejamento estrutural, a síntese, avaliação *in vitro* e *in silico*, de novos derivados acilguanidínicos indólicos planejados como inibidores de colinesterases. **Métodos:** O planejamento sintético dos novos derivados explorou o derivado *terc*-butil ((1H-indol-2-carboxamido)(metiltio)metileno)carbamato como intermediário-chave principal e, como etapa-chave a sua reação de condensação com benzilaminas substituídas de interesse, bem como seus homólogos superiores, para obtenção das acilguanidinas protegidas e posterior reação de desproteção em meio ácido para obtenção dos compostos finais. As acilguanidinas sintetizadas foram submetidas a triagem *in vitro* para avaliação da inibição das enzimas butirilcolinesterase e butirilcolinesterase através do método de Ellman. Adicionalmente foram realizados estudos de modelagem molecular. **Resultados e Discussões:** Os produtos foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C. A triagem *in vitro* da inibição de AChE e BuChE destacou dois derivados como inibidores seletivos de BuChE, os quais inibiram a atividade da BuChE em mais de 60% na concentração de 30 µM e com Cl₅₀ de 5,99 e 5,49 µM, respectivamente. A relação estrutura-atividade corroborou resultados prévios que já apontavam para a importância da função acilguanidina livre para a inibição de BuChE, e indica também que a presença de substituintes bromos no anel heteroaromático parece ser importante para a atividade desses derivados. **Conclusões:** Os resultados demonstraram que o planejamento estrutural foi bem sucedido, gerando 16 novas 1H-indol-2-acilguanidinas com estrutura química original planejadas de forma racional através de estratégias clássicas da Química Medicinal. As metodologias sintéticas e de purificação aplicadas se mostraram satisfatórias, gerando rendimentos de moderados a bons, e todos os compostos foram devidamente caracterizados por RMN ¹H e RMN ¹³C. Como perspectivas futuras temos a realização de ensaios de atividade antioxidante e complexação com metais, além da proposição de novos análogos na tentativa de otimização da atividade anti-BuChE, bem como para uma melhor compreensão da relação estrutura-atividade.

PALAVRAS-CHAVE: acilguanidinas, indóis, butirilcolinesterase

¹ PPGQ UFRRJ, mayaracarla@hotmail.com

² PPGQ UFRRJ, leticia.bersot@yahoo.com.br

³ PPGQ UFRRJ, nathaliafn18@gmail.com

⁴ PPGQ UFRRJ, larissa.apf@live.com

⁵ PPGQ UFRRJ, lucascaruso4@gmail.com

⁶ IQ UFRRJ, akummerle@hotmail.com

⁷ DCFAR ICBS UFRRJ, renlacerda@yahoo.com.br

¹ PPGQ UFRRJ, mayaracarla-@hotmail.com
² PPGQ UFRRJ, leticia.bersot@yahoo.com.br
³ PPGQ UFRRJ, nathaliafn18@gmail.com
⁴ PPGQ UFRRJ, larissa.apf@live.com
⁵ PPGQ UFRRJ, lucascaruso4@gmail.com
⁶ IQ UFRRJ, akummerle@hotmail.com
⁷ DCFAR ICBS UFRRJ, renlacerda@yahoo.com.br